

IN THE UNITED STATES DESIGNATED/ELECTED OFFICE (DO/EO/US)

International Application No. : PCT/EP03/08192  
International Filing Date : 25 July 2003 (25.07.2003)  
U.S. Serial No. : 10/522,169  
Deposit Date U.S. Nat'l Phase : 24 January 2005 (24.01.2005)  
Priority Date(s) Claimed : 25 July 2002 (25.07.2002)  
Applicant(s) : Reinhard NUBBEMEYER, et al.  
Title: COMPOSITIONS CONTAINING AN ANDROGENOUS 11 $\beta$ -HALOGEN STEROID  
AND A PROGESTATIONAL HORMONE, AND MALE CONTRACEPTIVE BASED ON  
SAID COMPOSITION

**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

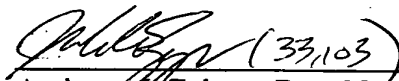
Submitted herewith is a certified copy of the below-identified document, benefit of priority of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
Germany	102 34 525.2	25 July 2002

Acknowledgment of the receipt of the above document is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,

 (33,103)  
Anthony V. Zelano, Reg. No.: 27,969  
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO  
& BRANIGAN, P.C.  
Arlington Courthouse Plaza I  
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400  
Arlington, Virginia 22201  
Telephone: (703) 243-6333  
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: SCH-1947-02  
Date: 16 November 2005

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 34 525.2

**Anmeldetag:** 25. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

**Bezeichnung:** Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid und ein Gestagen sowie männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser Zusammensetzung

**IPC:** A 61 K 31/565

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. August 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Stemme

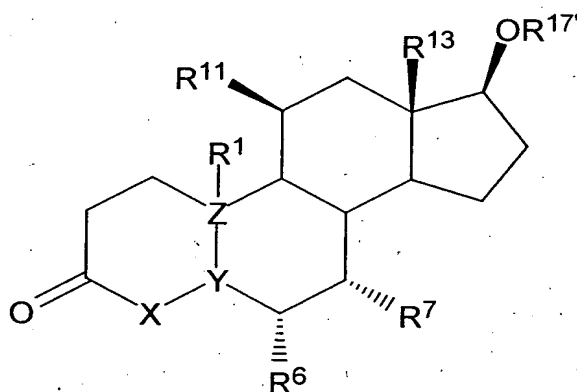
CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

BEST AVAILABLE COPY

**Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid und ein Gestagen sowie männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser Zusammensetzung**



Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren Sinne eine Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen CH=C-C oder CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>1</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigt-kettige C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluoridierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH<sub>3</sub>- oder CF<sub>3</sub>-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R<sup>1</sup> vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom ist oder die unter R<sup>7</sup> angegebenen Bedeutungen haben kann,

$R^7$  für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

$R^{11}$  ein Halogen darstellt,

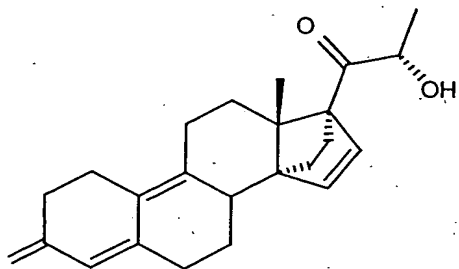
$R^{13}$  Methyl oder Ethyl ist und

$R^{17}$  Wasserstoff ist oder für  $C(O)-R^{18}$  steht, wobei

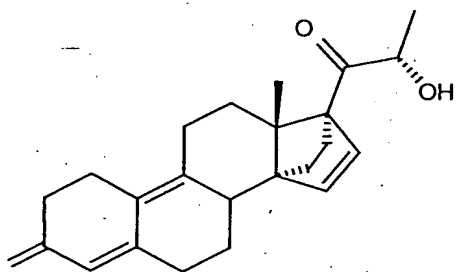
$R^{18}$  ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinylnrest oder ein Arylnrest ist, oder für über P an die  $C(O)$ -Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigt-kettige  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkylen-, -Alkenylen-, -Alkinylen-Gruppen, alicyclische  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkyl- oder ein Arylnrest ist oder

$R^{18}$  eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen  $NR^{19}R^{20}$  oder einer oder mehreren Gruppen  $SO_xR^{21}$  substituiert ist, wobei  $x = 0, 1$  oder  $2$  und  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



Diese Zusammensetzung ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet. Deshalb betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine vorstehend genannte Zusammensetzung aus einem androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroid und dem Gestagen der Formel



sowie einen pharmakologisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Sowohl in der Zusammensetzung als auch in der pharmazeutischen Zusammensetzung ist als androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on bevorzugt.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein männliches Kontrazeptivum auf Basis der vorstehenden pharmazeutischen Zusammensetzung. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist in dem männlichen Kontrazeptivum als androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind in dem männlichen Kontrazeptivum sowohl das androgene 11 $\beta$ -Halogensteroid als auch das Gestagen so formuliert, daß beide in Form eines gemeinsamen Implantats oder zweier getrennter Implantate in den Körper des männlichen Anwenders eingesetzt werden können, damit die aktiven Verbindungen über einen längeren Zeitraum an den Organismus des Anwenders abgegeben werden.

Eine kontinuierliche Freisetzung des Gestagens über einen längeren Zeitraum kann auch mit einem transdermalen System, in welches das Gestagen eingebettet ist, bewerkstelligt werden.

Es ist erfindungsgemäß aber auch denkbar, einen der Wirkstoffe in einer oralen Formulierung und den anderen Wirkstoff als Implantat oder transdermal zu verabreichen. Es ist auch möglich, beide Wirkstoffe oral zu verabreichen.

In Kontrazeptiva für den Mann wird ein wesentlicher Beitrag zur weltweiten Gesundheit in Verbindung mit der Fortpflanzung gesehen (Nieschlag und Behre; Testosterone: action, deficiency, substitution, 1998, Springer, Berlin, S. 514).

Hormonale Methoden für die männliche Fertilitätskontrolle bieten die Vorteile hoher Reversibilität und Wirksamkeit. Bei der hormonalen männlichen Kontrazeption wird die Suppression der Spermatogenese durch die

Suppression der Gonadotropin luteinisierenden Hormone (LH) und die Follikel stimulierenden Hormone (FSH) auf Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze innerhalb des endokrinen Feedback Mechanismus zwischen der Hypophyse und dem Hypothalamus erzielt. Nachteilhafterweise induziert die Suppression der Gonadotropine auch Symptome, die mit Androgenmangel zusammenhängen (Nieschlag und Behre; 1998, S. 513 – 528).

Methoden zur männlichen Kontrazeption versuchen FSH und LH zu supprimieren, mit dem Ziel, intratestikuläres Testosteron zu vermindern und die Spermatogenese zu unterbinden, während peripheres Testosteron durch ein anderes Androgen substituiert wird. Als Androgen wurde bisher typischerweise Testosteron selbst verwendet; die Aufgabe des endokrinen Testosterons besteht in der Aufrechterhaltung der Libido, der männlichen Sexualeigenschaften, dem Proteinmetabolismus und anderen Funktionen. Kurzum, das Ziel besteht darin, die Testes vom Testosteron zu „befreien“, während die Spiegel in der allgemeinen Zirkulation aufrecht zu erhalten sind.

Die Unterdrückung der Spermatogenese durch Anwendung von Testosteron alleine war unzureichend, um eine Azospermie zu induzieren. Durch Verabreichung von Gonadotropin freisetzenden Hormonantagonisten (GnRH-Antagonisten) konnte ein Teil des Problems mit der alleinigen Anwendung von

Testosteron umgangen werden; GnRH-Antagonisten sind allerdings mit den derzeit vorliegenden Formulierungen für eine Anwendung unattraktiv und ihre Herstellung ist generell zu teuer.

Die Verwendung entweder der Progestine Cyproteronacetat oder Levonorgestrel war entweder unwirksam in der Unterdrückung der Spermatogenese oder führte in höheren Dosierungen zu einem signifikanten Abfall der Anzahl der roten Blutkörperchen (Merrigiola et al., 1998; Merrigiola et al., 1997; Merrigiola et al., 1996; Bebb et al., 1996).

Die Verwendung einer Mischung zweier Verbindungen, eines Estrogens mit einem Androgen, in Kombination ist in US 4,210,644 beschrieben.

Eine Methode, die auf die Inhibierung der Spermatogenese durch die perkutane oder orale Gabe von Testosteron und die orale Gabe von Norethisteronacetat abzielt, wurde ebenfalls beschrieben (Guerin und Rollet; 1998). Zur Erreichung einer Azospermie werden allerdings ziemlich hohe Dosen beider Komponenten benötigt.

Bei einer Behandlung mit Testosteron hat sich gezeigt, daß sich Nebenwirkungen einstellen, insbesondere eine Vergrößerung der Prostata durch numerische Zunahme der Zellen und Drüsen des Stromas (BPH: benigne Prostatahyperplasie). Bei dem durch 5 $\alpha$ -Reduktase vermittelten Metabolismus von Testosteron entsteht Dihydrotestosteron (DHT), das unter anderem zum Auftreten der BPH führen kann (Cummings et al., *ibid.*; WO 99/13883 A1).

Der schnelle Metabolismus des androgenen Steroids Testosteron im Körper des Menschen führt ferner nicht nur zur Bildung des unerwünschten DHT, sondern auch dazu, daß eine orale Gabe hoher Dosen erforderlich ist, um den gewünschten Wirkspiegel von Testosteron zu erreichen. Daher sind alternative Darreichungsformen, wie *i.m.*-Injektionen oder große Pflaster, nötig.

Zum Ersatz des Testosterons für die männliche Kontrazeption wurde 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron (MeNT) vorgeschlagen, das zum einen eine höhere biologische Wirksamkeit als Testosteron aufweist, da es eine höhere Bindungsaffinität zu den Androgenrezeptoren hat. Zum anderen widersteht es wegen einer sterischen Hinderung durch die 7 $\alpha$ -Methylgruppe vermutlich der Metabolisierung durch 5 $\alpha$ -Reduktase (Cummings et al., ibid., WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5,342,834).

Eine Kombination des 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterons mit einem Gestagen ist diesen Fundstellen nicht zu entnehmen.

Weitere, dem 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron in ihrer selektiven Androgenwirkung vergleichbare Verbindungen, sind die erfindungsgemäß zu verwendenden androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroidoide der allgemeinen Formel I, insbesondere das 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on.

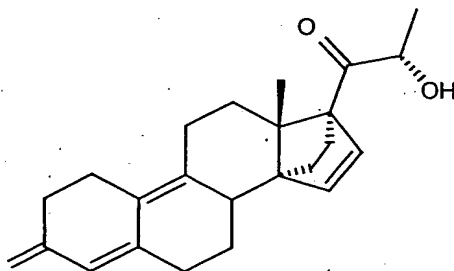
Diese Verbindungen sind erstmals in der DE 101 04 327.9 beschrieben. Die Verbindungen sollen über eine verbesserte metabolische Stabilität gegenüber dem 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron verfügen. Die DE 101 04 327.9 ist ein nicht-vorveröffentlichtes Dokument.

Die Verbindungen sind zur Anwendung in der männlichen Kontrazeption vorgeschlagen. Sie können zusammen mit Gestagenen verwendet werden, ohne daß genauer gesagt wird, um welche Gestagene es sich dabei handeln soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein männliches Kontrazeptivum auf Androgen-/Gestagen-Basis zur Verfügung zu stellen, welches nicht auf Testosteron als Androgen zurückgreift. Gleichzeitig soll durch das Gestagen die Dosis des zu verwendenden Androgens minimiert und dadurch Nebenwirkungen reduziert werden.

Diese Aufgabe wird durch die eingangs erwähnte Kombination eines androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroids, insbesondere 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on, mit dem Gestagen der Formel





gelöst.

Dieses Gestagen ist in der internationalen Patentanmeldung WO 96/20209 (DE 44 47 401.6) beschrieben. Die gemeinsame Verabreichung mit einem Androgen zur Erzielung einer männlichen Infertilität ist dieser Anmeldung nicht zu entnehmen.

Es handelt sich um ein nach oraler Applikation stark wirksames Gestagen. Aber auch andere Verabreichungsrouten wurden in dieser Anmeldung vorgeschlagen. Des Weiteren ist ein Transdermalsystem, enthaltend dieses Gestagen, in der Patentanmeldung EP 00250449.6 beschrieben.

Mit der Anwendung der vorstehend genannten Kombination als männliches Kontrazeptivum läßt sich eine ausreichende Hemmung der Spermienproduktion im Hoden bei gleichzeitig relativ niedriger Substitutionsdosis des Androgens erreichen. Es wird hierbei ein synergistischer Effekt erreicht.

Mittels der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als männlichem Kontrazeptivum gelingt es, mit niedrigen Dosierungen beider Komponenten, die Parameter LH, FSH und Testosteron in den Nichtnachweisbereich bzw. den nicht mehr wirksamen Bereich zu drücken. Der Abfall der Parameter LH und FSH geht miteinander einher.

Für die Zuverlässigkeit und die Akzeptanz des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums durch den Mann ist es dabei von entscheidender Bedeutung, daß der Abfall dieser für die Sicherheit des Kontrazeptivums entscheidenden Parameter relativ schnell gelingt. Der „onset“ für das erfindungsgemäße Kontrazeptivum liegt ca. 3 Monate nach Beginn der Anwendung.

Die Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums kann prinzipiell und gegebenenfalls unbegrenzt sein, d. h. bis vom Anwender keine Kontrazeption mehr benötigt wird.

Andererseits gewährt das erfindungsgemäße Kontrazeptivum jederzeit eine Wiedererlangung der Fertilität des Anwenders.

Die Dosierungen des androgenen  $11\beta$ -Halogensteroids der allgemeinen Formel I, insbesondere  $11\beta$ -Fluor- $17\beta$ -hydroxy- $7\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on und des Gestagens werden so gewählt, daß die Spiegel von LH, Testosteron und FSH spätestens 3 Monate nach Beginn der Anwendung im nicht mehr wirksamen Bereich dieser Parameter liegen.

Für  $11\beta$ -Fluor- $17\beta$ -hydroxy- $7\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist eine täglich wirksame Menge von  $0,7\mu\text{g}$  bis  $1,5\mu\text{g}$ , vorzugsweise von  $0,7\mu\text{g}$  bis  $1,0\mu\text{g}$ , ausreichend.

Bei der Bestimmung einer wirksamen Menge des androgenen Steroids der Formel I kann berücksichtigt werden, daß  $11\beta$ -Fluor- $17\beta$ -hydroxy- $7\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on etwa 10fach stärker wirksam ist, als Testosteron.

Im Falle der Applikation mittels eines Implantats oder eines anderen, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgebenden Systems, muß dieses so beschaffen sein, daß die angegebene Menge täglich freigesetzt wird.

Als Richtschnur für die Dosierung des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens kann gelten, daß die gewählte Menge auf die Hemmung der

Spermatogenese eine vergleichbare Wirkung wie eine tägliche Dosis von  $200\mu\text{g}$  bis  $300\mu\text{g}$  Levonorgestrel hat. Eine einer täglichen oralen Gabe von  $240\mu\text{g}$  bis  $260\mu\text{g}$  Levonorgestrel equieffektiven Menge ist bevorzugt.

Zur Formulierung der beiden Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Kontrazeptivum wird auf die vorstehend genannten Fundstellen, in denen die Wirkstoffe selbst beschrieben sind, verwiesen. Techniken für die Formulierung von Androgenen bzw. Gestagenen zur langanhaltenden Freigabe dieser Wirkstoffe sind im Stand der Technik bekannt, so z. B. die Implant-Systeme Norplant oder Jardelle für Gestagene.

Die Bestimmung der Parameter LH, FSH sowie Testosteron erfolgt nach bekannten Methoden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kombination wird durch

- die Bestimmung der LH-Konzentration im Serum bei der männlichen juvenilen Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 1) sowie
- die Bestimmung der Testosteron-Konzentration im Serum bei der männlichen adulten Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 2)

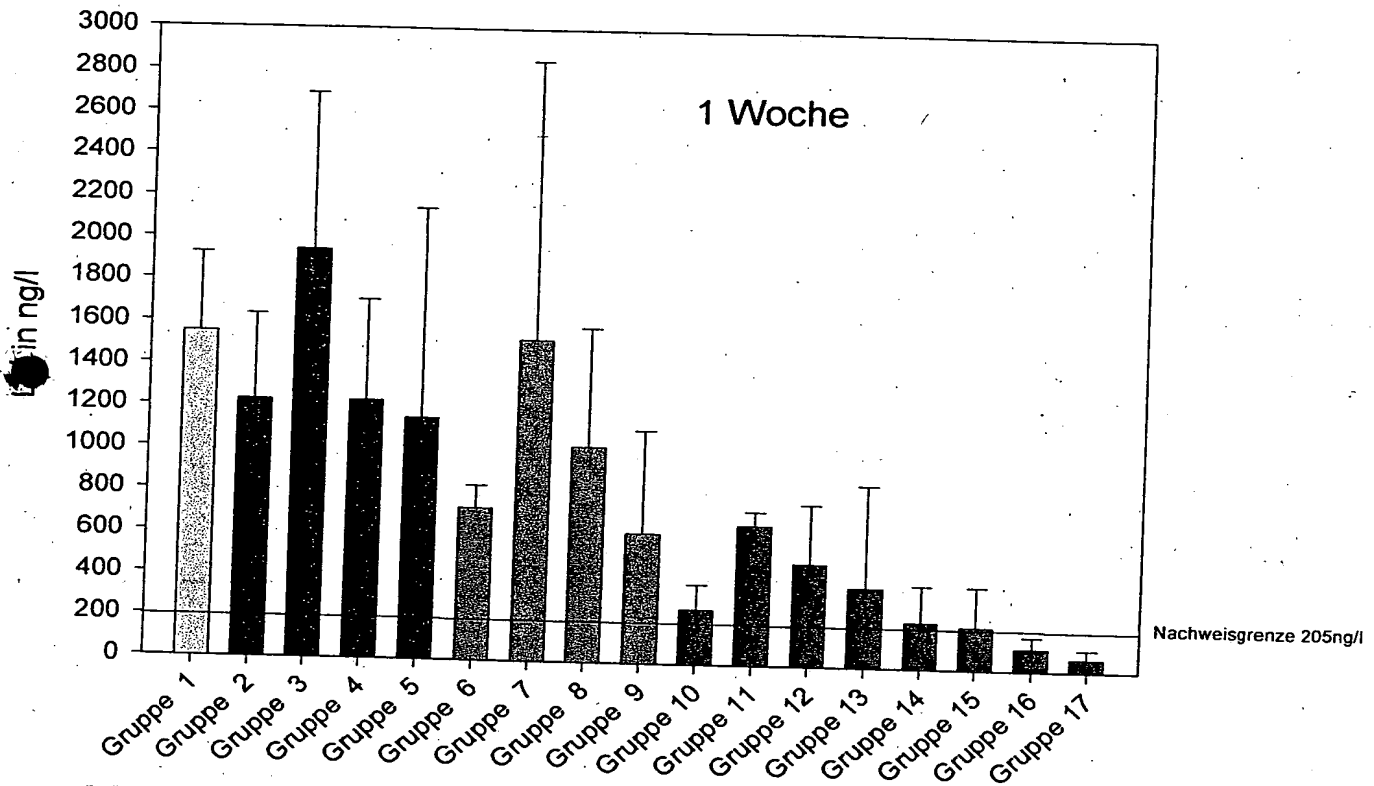
bestätigt.

In beiden Fällen liegen diese Parameter bereits nach einer Woche unterhalb der Nachweisgrenze.

Verbindung A ist 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on und Verbindung B ist das erfindungsgemäß zu verwendende Gestagen.

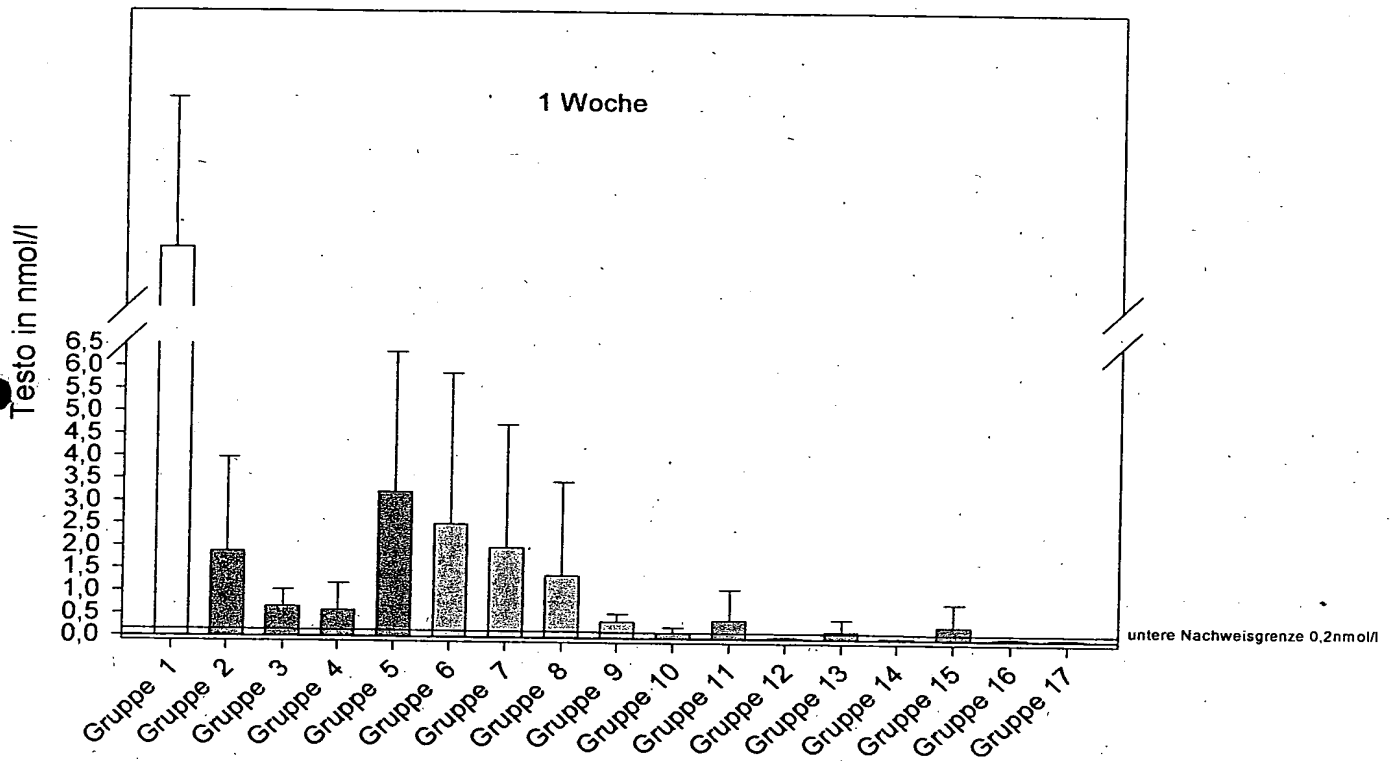
Die angegebenen Dosen wurden pro kg Körpergewicht und täglich verabreicht.

Diagramm 1



Gruppe 1	Vehikel
Gruppe 2	0,005mg A + 0,3mg B
Gruppe 3	0,005mg A + 1,0mg B
Gruppe 4	0,005mg A + 3,0mg B
Gruppe 5	0,005mg A + 10mg B
Gruppe 6	0,015mg A + 0,3mg B
Gruppe 7	0,015mg A + 1,0mg B
Gruppe 8	0,015mg A + 3,0mg B
Gruppe 9	0,015mg A + 10mg B
Gruppe 10	0,05mg A + 0,3mg B
Gruppe 11	0,05mg A + 1,0mg B
Gruppe 12	0,05mg A + 3,0mg B
Gruppe 13	0,05mg A + 10mg B
Gruppe 14	0,15mg A + 0,3mg B
Gruppe 15	0,15mg A + 1,0mg B
Gruppe 16	0,15mg A + 3,0mg B
Gruppe 17	0,15mg A + 10mg B

Diagramm 2



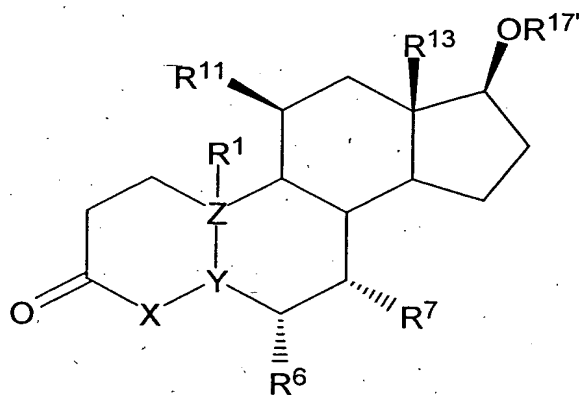
Gruppe 1	Vehikel
Gruppe 2	0,005mg A + 0,3mg B
Gruppe 3	0,005mg A + 1,0mg B
Gruppe 4	0,005mg A + 3,0mg B
Gruppe 5	0,005mg A + 10mg B
Gruppe 6	0,015mg A + 0,3mg B
Gruppe 7	0,015mg A + 1,0mg B
Gruppe 8	0,015mg A + 3,0mg B
Gruppe 9	0,015mg A + 10mg B
Gruppe 10	0,05mg A + 0,3mg B
Gruppe 11	0,05mg A + 1,0mg B
Gruppe 12	0,05mg A + 3,0mg B
Gruppe 13	0,05mg A + 10mg B
Gruppe 14	0,15mg A + 0,3mg B
Gruppe 15	0,15mg A + 1,0mg B
Gruppe 16	0,15mg A + 3,0mg B
Gruppe 17	0,15mg A + 10mg B

## Literaturstellen:

- E. Nieschlag and H. M. Behre; *Testosterone in Male Contraception*. In E. Nieschlag and H. M. Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlin, pp 513-528.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men., *Hum Reprod.*, (1998) **13**, 1225-1229.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Fertil. Steril.* (1997); **68**, 84-850.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996); **81**, 3018-3023.
- R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner and A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone: A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.*, (1996) **81**, 757-762.
- J.F. Guerin and J. Rollet, *International Journal of Andrology*, 1988, **11**, pp. 187-199.
- Hadgraft and Guy; *Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- M. Ottel and E. Schillingeer (editors), *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 135/II, Androgens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens*; K.-H. Fritzemeier and C. Hegele-Hartung, *In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens*; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999.
- F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K.-J. Gräf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinbeck, H.E. Voss, R.K. Wagner, *Androgens II and Anti-Androgens*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.
- Fuhrmann, Bengston, Repenthin, and Schillinger, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1992, **42**(8), 787).

## Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes  $11\beta$ -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen  $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$  oder  $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$  darstellt,

$\text{R}^1$   $\alpha$ - und  $\beta$ -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigt-kettige  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_8$ -Alkylen-, -Alkenylen-, -Alkynylengruppen oder deren fluoriierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen  $\text{CH}_3$ - oder  $\text{CF}_3$ -Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent  $\text{R}^1$  vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe  $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$  darstellt,

$\text{R}^6$  ein Wasserstoffatom ist oder die unter  $\text{R}^7$  angegebenen Bedeutungen haben kann,

$R^7$  für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

$R^{11}$  ein Halogen darstellt,

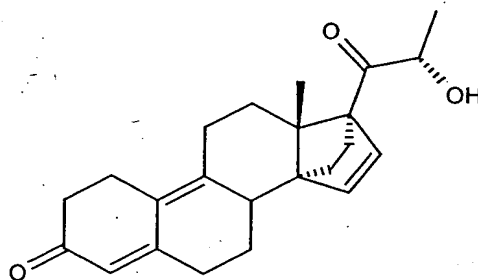
$R^{13}$  Methyl oder Ethyl ist und

$R^{17}$  Wasserstoff ist oder für  $C(O)-R^{18}$  steht, wobei

$R^{18}$  ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die  $C(O)$ -Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigt-kettige  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkylen-, -Alkenylen-, -Alkynylengruppen, alicyclische  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

$R^{18}$  eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen  $NR^{19}R^{20}$  oder einer oder mehreren Gruppen  $SO_xR^{21}$  substituiert ist, wobei  $x = 0, 1$  oder  $2$  und  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 $\beta$ -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-



7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist.

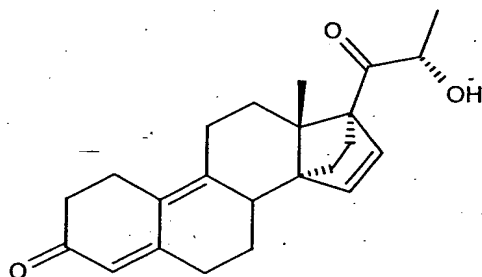
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 $\beta$ -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist.
5. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3.
6. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4.
7. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß diese in den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß die androgene Verbindung kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.
8. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin zur oralen Applikation vorgesehen ist.
9. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß es an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer abgegeben wird.
10. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen so formuliert ist, daß dieses an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß das Gestagen

kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.

11. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen in einem Transdermalsystem formuliert ist.
12. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen zur oralen Verabreichung formuliert ist.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neue chemische Zusammensetzung enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid und das Gestagen der Formel



eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend diese chemische Zusammensetzung sowie ein männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser pharmazeutischen Zusammensetzung.